

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Mai 2006 (11.05.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/048427 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 473/04 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/055711

(22) Internationales Anmeldedatum:

2. November 2005 (02.11.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 054 054.3

5. November 2004 (05.11.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PFRENGLE, Waldemar** [DE/DE]; Stresemannstrasse 56, 88400 BIBERACH (DE). **PACHUR, Thorsten** [DE/DE]; Kreuzweg 4/2, 88477 SCHWENDI (DE). **NICOLA, Thomas** [DE/DE]; Stauferring 3, 55218 INGELHEIM (DE). **DURAN, Adil** [DE/DE]; Kastanienweg 8, 88400 RISSEGG (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CHIRAL 8-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL)-XANTHINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG CHIRALER 8-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL)-XANTHINE

(57) Abstract: The invention relates to an improved method for producing enantiomer-free 8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthines.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-xanthine.

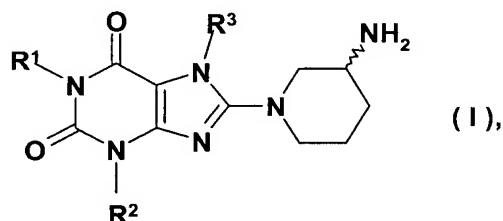


WO 2006/048427 A1

Verfahren zur Herstellung chiraler 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-xanthine

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung chiraler 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-xanthine, deren Enantiomere und deren physiologisch verträgliche Salze.

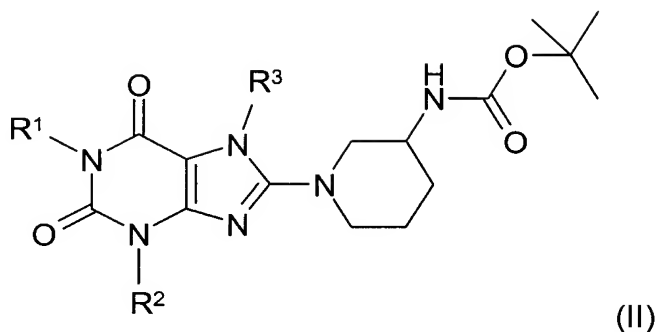
8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-xanthine der folgenden allgemeinen Struktur



in den R¹ beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Arylmethyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylmethylgruppe, R² beispielsweise eine Alkylgruppe und R³ beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkynylgruppe bedeuten, sind bereits aus den internationalen Anmeldungen WO 02/068420, WO 04/018468, WO 04/018467, WO2004/041820 und WO 2004/046148 bekannt, in denen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften beschrieben werden, zu denen insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), gehören. Daher sind Verbindungen diese Typs zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, Prädiabetes, oder Verminderung der Glukosetoleranz geeignet.

In der WO 04/018468, wird ein Herstellungsverfahren offenbart, bei dem 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-xanthine durch Entschützung eines entsprechenden tert.-Butyl-oxy-carbonyl-geschützten Derivats der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden.

2



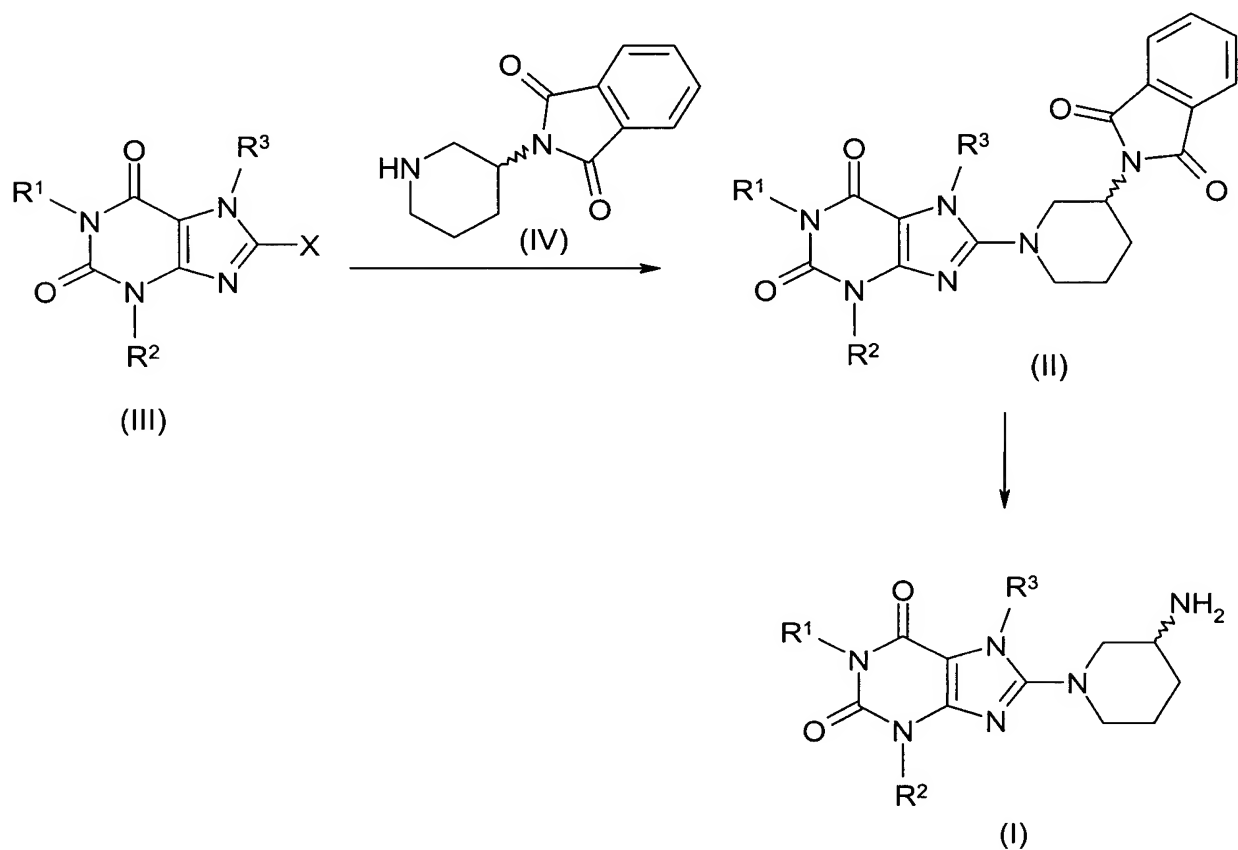
(II)

Bei diesem Verfahren traten insbesondere im technischen Maßstab schwer abtrennbare Verunreinigungen auf, welche auf die verwendete Schutzgruppe zurückzuführen sind. Daher war das Verfahren für die technische Herstellung von 8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-xanthinen, insbesondere für die Arzneimittelherstellung mit ihren strengen Anforderungen an die Reinheit, nicht geeignet. Des weiteren hatte die Methode den Nachteil, dass die Herstellung des enantiomerenreinen Vorläufers 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidins aufwendig und teuer ist. Enantiomerenreine Wirkstoffe sind jedoch wegen des Risikos von Nebenwirkungen und zur Reduzierung der Dosis auf ein Minimum für die pharmazeutische Anwendung vorzuziehen. Diese Umstände widersprechen der Eignung des bekannten Verfahrens für die technische Herstellung enantiomerenreiner 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-xanthine.

Im Lichte der oben beschriebenen Nachteile des bekannten Herstellverfahrens ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren bereitzustellen, das die Herstellung enantiomerenreiner 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-xanthine unter Verwendung leicht zugänglicher Ausgangsstoffe in hoher chemischer und optischer Reinheit und ohne großen technischen Aufwand erlaubt. Dieses neue Verfahren soll auch für die Synthese im technischen Maßstab und damit für die kommerzielle Anwendung geeignet sein.

Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung chiraler 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-xanthine gelöst. Neben der technischen Durchführbarkeit in hohen Ausbeuten sind sehr gute chemische und optische Reinheiten weitere Vorteile des erfindungsgemäßen Syntheseweges.

Gemäß des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der entsprechende Xanthin-Vorläufer (III) mit enantiomerenreinem oder racemischem 3-(Phthalimido)piperidin in geeigneten Lösungsmitteln bei Temperaturen von 20 bis 160°C; vorzugsweise von 80 bis 140°C gemäß Schema 1 umgesetzt. Als Lösungsmittel können beispielsweise Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, N,N-Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) oder Dimethylsulfoxid (DMSO) verwendet werden. Vorzugsweise wird NMP verwendet. Anschließend wird die Phthalylschutzgruppe nach an sich bekannten Verfahren abgespalten. Mögliche Abspaltungsmethoden werden z.B. von T.W. Greene in „Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley 1981 auf Seite 265 beschrieben (z. B. Hydrazin in Ethanol).



In den obenstehenden Formeln bedeuten

X eine Fluchtgruppe ausgewählt aus der Gruppe der Halogene wie beispielsweise ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder der Sulfonsäureester wie beispielsweise eine Phenylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, Methylsulfonyloxy- oder Trifluormethylsulfonyloxygruppe,

R¹ eine Phenylcarbonylmethyl-, Benzyl-, Naphthylmethyl-, Pyridinylmethyl-,
Pyrimidinylmethyl-, Chinolinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-,
Chinoxalinylmethyl-, Naphthyridinylmethyl- oder Phenanthridinylmethyl-Gruppe, in
der jeweils der aromatische bzw. heteroaromatische Teil durch R_a mono- oder
5 disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_a ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyan-,
Methyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, Phenyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-,
Trifluormethoxy- oder Ethoxy-Gruppe darstellt,
10 oder zwei Reste R_a, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome
gebunden sind, auch eine –O-CH₂-O- oder –O-CH₂-CH₂-O- Gruppe
darstellen können,

R² eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenyl-Gruppe und

R³ eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Butin-1-yl-, 2-Fluorbenzyl-, 2-Chlor-
benzyl-, 2-Brombenzyl-, 2-Iodbenzyl-, 2-Methylbenzyl-, 2-(Trifluormethyl)benzyl- oder
2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten.

Bevorzugt ist das Verfahren für diejenigen Verbindungen, in denen

X ein Chlor- oder Bromatom,

R¹ eine Phenylcarbonylmethyl-, Benzyl-, Naphthylmethyl-, Pyridinylmethyl-,
25 Pyrimidinylmethyl-, Chinolinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-,
Chinoxalinylmethyl- oder Naphthyridinylmethyl-Gruppe, in der jeweils der
aromatische bzw. heteroaromatische Teil durch R_a mono- oder disubstituiert ist,
wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_a ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Cyan-, Methyl-, Ethyl-,
Methoxy- oder Ethoxy-Gruppe darstellt,

R² eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenyl-Gruppe und

R³ eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Butin-1-yl-, 2-Fluorbenzyl-, 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl-, 2-Iodbenzyl-, 2-Methylbenzyl-, 2-(Trifluormethyl)benzyl-, oder 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten.

5

Besonders bevorzugt ist das Verfahren für diejenigen Verbindungen, in denen

X ein Chlor- oder Bromatom,

10 R¹ eine Cyanbenzyl-, (Cyanpyridinyl)methyl-, Chinolinylmethyl-, (Methylchinolinyl)-methyl-, Isochinolinylmethyl-, (Methylisochinolinyl)methyl-, Chinazolinylmethyl-, (Methylchinazolinyl)methyl-, Chinoxazinylmethyl-, (Methylchinoxalinyl)methyl-, (Dimethylchinoxalinyl)methyl- oder Naphthyridinylmethyl-Gruppe,

15 R² eine Methyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe und

R³ eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Butin-1-yl-, 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl- oder 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten,

20 insbesondere jedoch für die Verbindungen 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, 1-[(3-Methyl-iso-chinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, wobei X Brom bedeutet.

25

Bevorzugt wird jeweils (R)-3-(Phthalimido)piperidin als Reagenz verwendet. Die Herstellung der Verbindungen der Formel (III) ist in der bereits oben zitierten Literatur beschrieben und erfolgt nach an sich bekannten Verfahren.

30 Ein weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktivem 3-(Phthalimido)piperidin. Dabei wird 3-Aminopyridin zunächst mittels an sich bekannten Verfahren hydriert. Das so erhaltene racemische 3-Aminopiperidin wird dann mittels Phthalsäureanhydrid in das entsprechende Phthalimid überführt. Aus

der Lösung des racemischen, rohen Phthalimids (IV) kann mittels D-Weinsäure selektiv das (R)-Enantiomer ausgefällt werden. Aus der Mutterlauge dieser Salz-

fällung kann ferner durch Zugabe von L-Weinsäure das (S)-Enantiomer von (IV) auf einfache Weise gewonnen werden, und zwar ohne vorherige Abtrennung des noch in

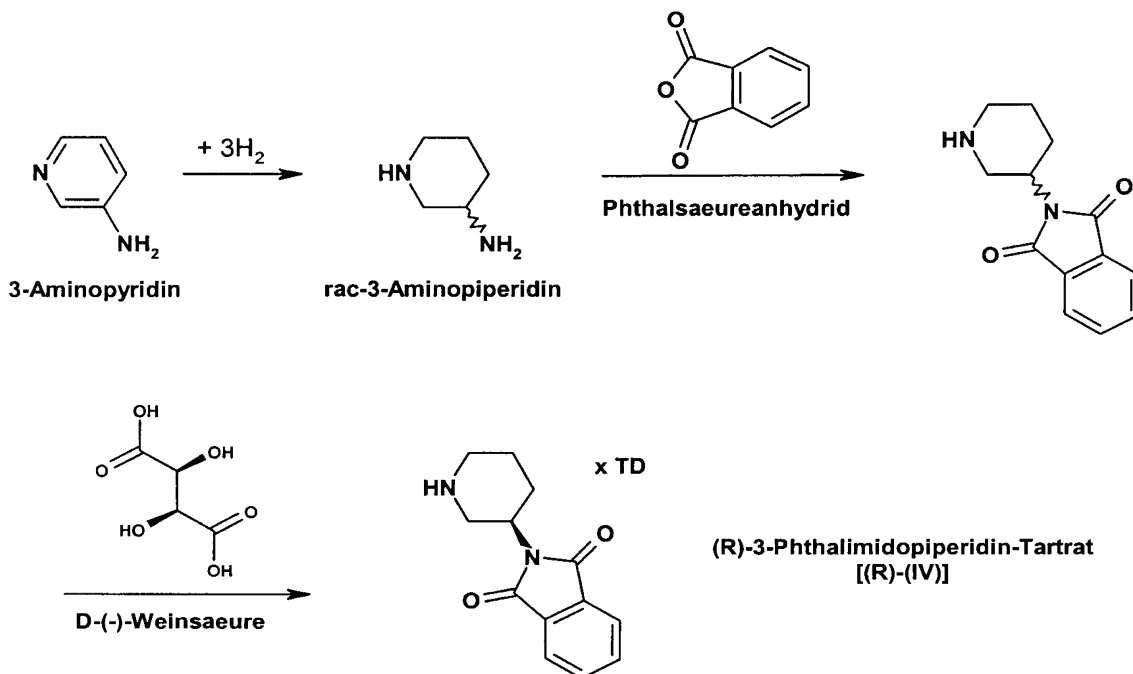
5 der Mutterlauge enthaltenen Überschusses an D-Weinsäure.

Diese extrem einfache Enantiomerentrennung der Verbindung der Formel (IV) ist für den Fachmann überraschend. Die racemische Base aus der Hydrierreaktion muß dazu zuvor nicht aufgereinigt werden. Das Verfahren funktioniert selbst im tech-

10 nischen Maßstab problemlos.

Zudem ist schon die unerwartet saubere Umsetzung von 3-Aminopyridin mit Phthalsäureanhydrid per se überraschend, da laut Literatur (z.B. US-Patent US 4,005,208, insbesondere Beispiel 27) Gemische zu erwarten sind, die neben dem

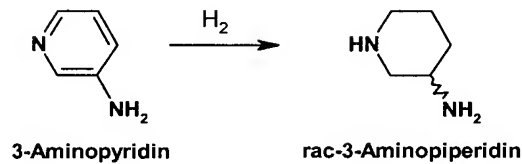
15 gewünschten Produkt Derivate, in denen das Ring-Stickstoffatom acyliert ist, enthalten.



Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1**D-Weinsäuresalz des R-Enantiomers von 3-(Phthalimido)piperidin**

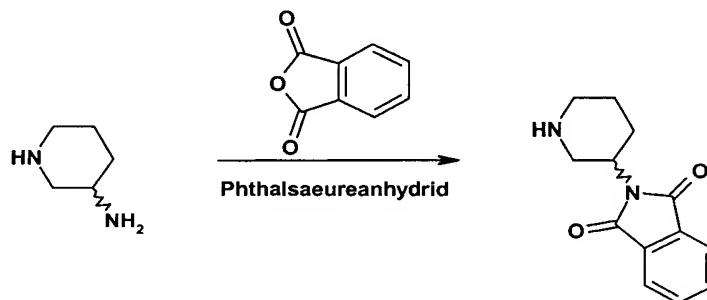
5

a. Hydrierung:

- 10 10,00 kg (106,25 mol) 3-Aminopyridin, 500 g Aktivkohle techn. und 65 Liter Essigsäure werden im Hydrierreaktor vorgelegt. 50 g Nishimura Katalysator (ein kommerziell erhältlicher Rhodium/Platin Mischkatalysator) werden in 2,5 Liter Essigsäure aufgeschlemmt zugeben und mit 2,5 Liter Essigsäure nachgespült. Es wird bei 50°C und 100 bar Wasserstoffüberdruck bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme
- 15 hydriert und anschließend 30 Minuten bei 50°C nachhydriert. Der Katalysator und die Aktivkohle werden abfiltriert und mit 10 Liter Essigsäure nachwaschen. Die Produktlösung wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Die Reaktion gelingt auch unter weniger drastischen Drücken.

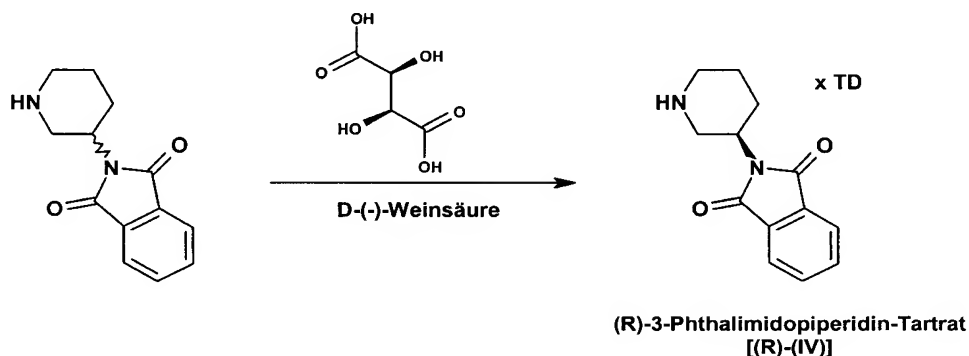
20

b. Acylierung:

- 15,74 kg (106,25 mol) Phthalsäureanhydrid werden im Reaktor vorgelegt und mit dem Filtrat aus der Hydrierung versetzt. Es wird mit 7,5 Liter Essigsäure nachgespült,
- 25 und anschließend wird die Reaktionsmischung zum Rückfluß erhitzt, wobei innerhalb

einer Stunde ca. 30% der eingesetzten Essigsäure abdestilliert werden. Die Reaktionslösung wird auf 90°C abgekühlt. Die Produktlösung wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

5 c. Racematspaltung:



Eine auf 50°C erwärmte Lösung von 11,16 kg D-(-)-Weinsäure (74,38 mol) in 50 Liter absolutem Ethanol wird bei 90°C zur Acylierungsreaktionslösung zudosiert. Es wird mit 10 Liter Ethanol absolut nachgespült und 30 Minuten bei 90°C nachgerührt, wobei das Produkt kristallisiert. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird das Produkt abzentrifugiert und mit Ethanol absolut gewaschen. Die Produktlösung wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

d. Umkristallisation:

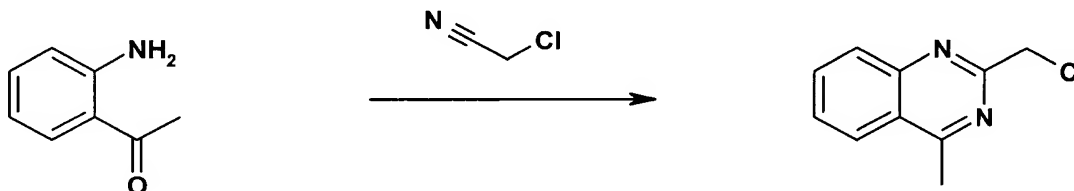
Das feuchte Rohprodukt wird in einer Mischung von 50 Liter Aceton und 90 Liter Wasser so lange zum Rückfluß erhitzt, bis eine Lösung entstanden ist. Anschliessend wird auf 5°C abgekühlt, wobei das Produkt auskristallisiert. Die Suspension wird bei 5°C 30 Minuten nachgerührt, das Produkt wird abzentrifugiert und zuletzt mit einer Mischung aus 20 Liter Aceton und 10 Liter Wasser gewaschen. Es wird im Trockenschrank unter Inertisierung bei 45°C getrocknet.

Ausbeuten: 11,7 - 12,5 kg (29 - 31 % d. Theorie)

Beispiel 2

Synthese von 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5

a. 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin

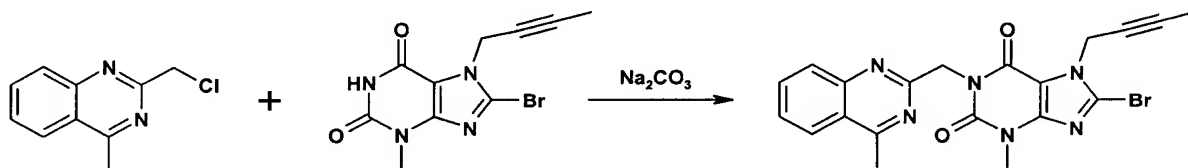
10,00 kg (73,98 mol) 2-Aminoacetophenon werden vorgelegt und 24,5 Liter 1,4-Dioxan zugegeben. Die auf 10°C abgekühlte Lösung wird durch Überleiten mit
 10 16,72 kg (458,68 mol) Chlorwasserstoff versetzt. Die Reaktionsmischung erwärmt sich auf 22 – 25°C. Bei dieser Temperatur wird weiter Chlorwasserstoff übergeleitet. Ab etwa der Hälfte der gesamten Überleitungsmenge wird auf -10°C abgekühlt und weiter übergeleitet. Anschließend wird die entstandene Suspension bei -10°C über Nacht stehen gelassen.

15 Eine Lösung aus 6,70 kg (88,78 mol) Chloracetonitril in 2,5 Liter 1,4-Dioxan wird innerhalb von einer Stunde bei -10°C zugegeben. Das Zulaufgefäß wird mit 2 Liter 1,4-Dioxan nachgespült. Danach wird der Reaktorinhalt auf 6°C erwärmt und ca. 2 Stunden nachgerührt.

In einem weiteren Reaktor wird eine Mischung aus 122 Liter Wasser und 62,04 kg
 20 (775,31 mol) Natriumhydroxid-Lösung (50 %) vorgelegt und auf 6°C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch aus dem ersten Reaktor wird portionsweise zugegeben. Die Innentemperatur beträgt dabei maximal 11°C. Anschließend wird der erste Reaktor zuerst mit 6 Liter 1,4-Dioxan und dann mit 6 Liter Wasser nachgespült. Die entstandene Suspension wird noch 30 Minuten bei 5°C nachgerührt. Das
 25 Produkt wird abzentrifugiert, mit 41 Liter Wasser gewaschen und unter Inertisierung im Trockenschrank bei 35°C getrocknet.

Ausbeute: 10,5 – 12,1 kg (74 - 85 % d. Theorie)

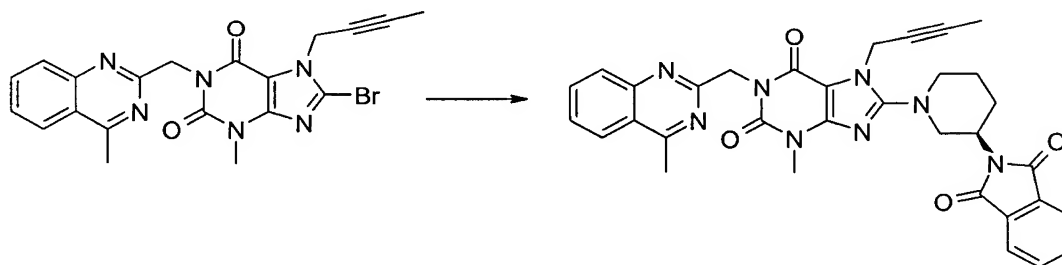
b. 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin



10,00 kg (33,66 mol) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin, 7,13 kg (37,02 mol) 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin, 3,92 kg (37,02 mol) Natriumcarbonat wasserfrei und 30 Liter N-Methyl-2-pyrrolidon werden im Reaktor vorgelegt. Der Reaktorinhalt wird auf 140°C erhitzt und 2 Stunden bei 140°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung auf 80°C abgekühlt und mit 60 Liter Ethanol 96% sowie anschließend bei 70°C mit 55 Liter Wasser verdünnt. Bei 60°C werden 4,04 kg (67,32 mol) Essigsäure zudosiert und mit 5 Liter Wasser nachgespült. Die entstandene Suspension wird 30 Minuten bei 60°C gerührt, dann auf 23°C abgekühlt und 30 Minuten nachgerührt. Anschließend wird das Produkt abzentrifugiert und zuerst mit einer Mischung von 20 Liter Ethanol 96 % und 20 Liter Wasser, anschließend mit 40 Liter Ethanol 96% und 40 Liter Wasser gewaschen. Es wird im Trockenschrank unter Inertisierung bei 45°C getrocknet.

Ausbeute: 11,6 – 12,6 kg (76 – 83 % d. Theorie)

c. 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-(R)-phthalimido-piperidin-1-yl)-xanthin

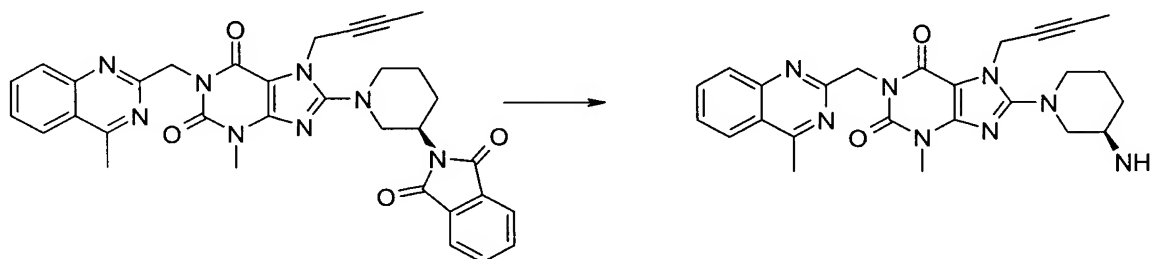


10,00 kg (22,06 mol) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin, 12,59 kg (33,09 mol) 3-(Phthalimido)piperidin D-Tartrat und 17,5 Liter N-Methyl-2-pyrrolidon werden im Reaktor vorgelegt. Der Reaktorinhalt wird auf 140°C erhitzt. Nach Erreichen der Temperatur werden innerhalb von 20 Minuten 11,41 kg (88,24 mol) Diisopropylethylamin zudosiert. Das Zulaufgefäß wird mit 2,5

Liter N-Methyl-2-pyrrolidon nachgespült und die Reaktionsmischung anschließend für 2 Stunden bei 140°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung auf 60°C abgekühlt und mit 80 Liter Methanol verdünnt. Die entstandene Suspension wird 30 Minuten bei 50°C gerührt, dann auf 23°C abgekühlt und 30 Minuten nachge-
 5 rührt. Anschließend wird das Produkt abzentrifugiert und 3 mal mit je 20 Liter Methanol gewaschen. Es wird im Trockenschrank unter Inertisierung bei 45°C getrocknet.

Ausbeute: 12,0 – 12,5 kg (90 - 94 % d. Th.)

d.1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-
piperidin-1-yl)-xanthin



1800 g (3 mol) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-
 15 phthalimido-piperidin-1-yl)-xanthin werden in 18 Liter Toluol auf 80-85°C erhitzt. Anschließend werden bei 75-80°C 1,815 Liter (30 mol) Ethanolamin zur Suspension zugeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 2 Stunden bei 80-85°C nachge-
 rührt, wobei die Feststoffe in Lösung gehen. Anschließend werden die Phasen ge-
 trennt. Die Ethanolamin-Phase wird zweimal mit warmem Toluol (je 4 Liter) ge-
 20 waschen. Die vereinigten Toluol-Phasen werden zweimal mit je 8 Liter 75-80°C warmem Wasser gewaschen. Von der Toluol-Phase werden unter Vakuum 22 Liter Toluol abdestilliert. Zur entstandenen Suspension wird bei 40-50°C 4 Liter tert.-Butyl-
 methylether zudosiert und anschließend auf 0-5°C abgekühlt. Das Produkt wird durch Filtration isoliert, mit tert.-Butylmethylether nachgewaschen und trockenge-
 25 saugt. Die feuchte Rohsubstanz wird anschließend mit der 5-fachen Menge an absolutem Ethanol zum Rückfluß erhitzt und die heiße Lösung über Aktiv-Kohle klar-
 filtriert. Nach Abkühlen des Filtrates auf 20°C und Einsetzen der Kristallisation wird mit tert.-Butylmethylether auf das doppelte Volumen verdünnt. Die Suspension wird

auf 2°C abgekühlt, 2 Stunden nachgerührt, abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 45°C getrocknet.

Ausbeute: 1174 g (83,2% d.Theorie)

5

Alternatives Verfahren für Schritt d:

1400 g (2,32 mol) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-phthalimido-piperidin-1-yl)-xanthin werden in 4,9 l Tetrahydrofuran vorgelegt und anschließend auf 55-65°C erhitzt. Anschließend werden 350 ml Wasser sowie
10 1433 g (2,32 mol) Ethanolamin zur Suspension zugeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 3 Stunden bei 60-63°C nachgerührt.

Anschließend werden 619 ml 45-%ige Natronlauge sowie 3,85 l Wasser zugesetzt und für 30 min bei 55-65°C gerührt.

Zum Reaktionsgemisch werden dann 5,6 l Toluol gegeben, 15 min gerührt und an-
15 schließlich die Phasen getrennt.

Die organische Phase wird mit 2,8 l Wasser bei 55-65°C gewaschen und anschließend abgetrennt. Von der organischen Phase werden unter Vakuum 4,2 l abdestilliert. Anschließend wird bei 65-75°C 1,4 l Methylcyclohexan zugegeben, wobei das Produkt kristallisiert. Die Suspension wird 8-16 h bei 15-25°C gerührt und an-
20 schließlich auf 0-5°C abgekühlt. Das Produkt wird durch Filtration isoliert, mit 4,2 l Methylcyclohexan nachgewaschen und trockengesaugt und im Vakuum bei 35°C getrocknet.

Die getrocknete Rohsubstanz (991 g) wird anschließend mit der 5-fachen Menge an Methanol zum Rückfluß erhitzt, Aktiv-Kohle zugesetzt und filtriert. Das Filtrat wird
25 durch Abdestillieren von Methanol auf ein Volumen von 1,5 l reduziert. Nach Abkühlen des Filtrates auf 45-55°C° wird mit tert.-Butylmethylether auf das vierfache Volumen verdünnt. Die Suspension wird auf 0-5°C abgekühlt, 2 Stunden nachgerührt, abgesaugt, mit tert.-Butylmethylether nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 35°C getrocknet.

30

Ausbeute: 899 g (81,9 % d. Theorie)

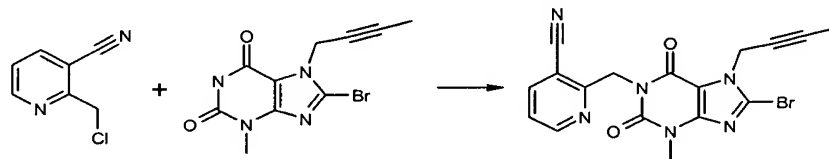
Beispiel 31-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin5 a. 3-Cyano-2-(chlormethyl)-pyridin

165,5 g (0,98 mol) 2-Hydroxymethyl-3-pyridincarboxamid werden zusammen mit 270 ml Phosphoroxychlorid für 1 Stunde auf 90-100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend in ca. 800 ml 50-60°C warmes Wasser eingetropft. Nach Hydrolyse des Phosphoroxychlorids wird unter
 10 Kühlung mit Natronlauge neutralisiert, wobei das Produkt ausfällt. Es wird abfiltriert, mit 300 ml Wasser gewaschen und anschließend bei 35-40°C getrocknet.
 Ausbeute: 122,6 g (82% d. Th.)

Variante zu Verfahrensschritt a: 3-Cyano-2-(chlormethyl)-pyridin

15 20,0 g (131,45 mmol) 2-Hydroxymethyl-3-pyridincarboxamid werden in 110 ml Acetonitril suspendiert und auf 78°C erwärmt. Innerhalb von 15 Minuten werden 60,65 g (395,52 mmol) Phosphoroxychlorid zudosiert und 2 Stunden auf 81°C erwärmt. Nach abkühlen auf 22°C wird die Reaktionsmischung in 200 ml 40°C warmes Wasser eingerührt. Nach Zugabe von 100 ml Toluol wird unter Kühlung mit
 20 Natronlauge neutralisiert. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 100 ml Wasser gewaschen. Abtrennung der organische Phase und verdampfen des Lösemittels im Vakuum ergibt zunächst einen öligen Rückstand welcher beim Stehen kristallisiert.
 Ausbeute: 16,66 g (83% d.Th.)

25

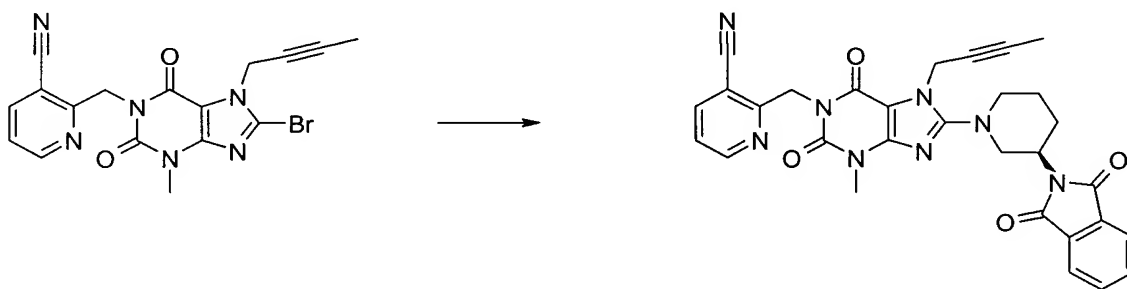
b. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

202 g (0,68 mol) 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin 188,5 g (1,36 mol) Kaliumcarbonat wasserfrei und 1,68 Liter N-Methyl-2-pyrrolidon werden im Reaktor vorge-
 30 legt und auf 70°C erwärmt. Anschließend werden 119 g (0,75 mol) 2-Chlormethyl-3-

cyano-pyridin in 240 ml N-Methyl-2-pyrrolidin (NMP) zugetropft. Der Reaktorinhalt wird für 19 Stunden bei 70°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der Reaktionsmischung 2,8 Liter Wasser zugesetzt und auf 25°C abgekühlt. Das Produkt wird abfiltriert, mit 2 Liter Wasser gewaschen und im Trockenschrank unter Inertisierung bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 257,5 g (91% d. Th.)

c. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-(R)-phthalimido-piperidin-1-yl)-xanthin

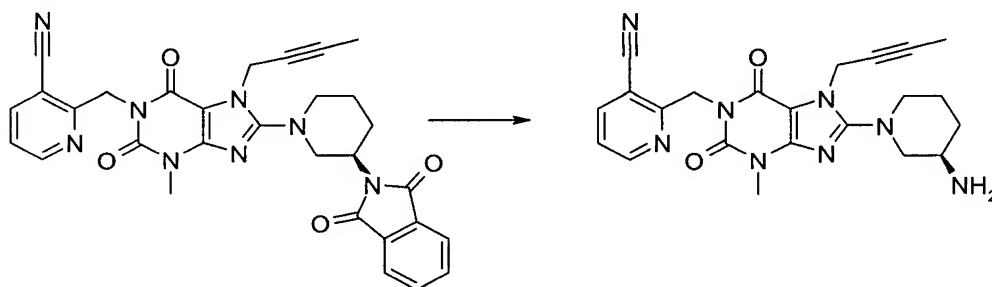


230 g (0,557 mol) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin, 318 g (0,835 mol) 3-(Phthalimido)piperidin D-Tartrat und 1,15 Liter N-Methyl-2-pyrrolidon werden im Reaktor vorgelegt. Der Reaktorinhalt wird auf 140°C erhitzt. Nach Erreichen der Temperatur werden innerhalb von 20 Minuten 478 ml (2,78 mol) Diisopropylethylamin zudosiert und die Reaktionsmischung anschließend für 2 Stunden bei 140°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 75°C abgekühlt und mit 720 ml Methanol verdünnt. Danach werden bei 68-60°C 2,7 Liter Wasser zugegeben und auf 25°C abgekühlt. Das Produkt wird abfiltriert und mit 2 Liter Wasser gewaschen. Es wird im Trockenschrank unter Inertisierung bei 70°C getrocknet.

Das so erhaltene Rohprodukt wird anschließend in 1 Liter Methanol in der Siedehitze verrührt, heiß filtriert mit 200 ml Methanol gewaschen und anschließend bei 70°C unter Inertisierung getrocknet.

Ausbeute: 275 g (88 % d. Th.)

d. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



412,5 g (0,733 mol) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-
 5 (*R*)-phthalimido-piperidin-1-yl)-xanthin werden in 4125 ml Toluol auf 80°C erhitzt. Anschließend werden bei 75-80°C 445 ml Ethanolamin (7,33 mol) zur Suspension zugeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 2 Stunden bei 80-85°C nachgerührt, wobei die Feststoffe in Lösung gehen. Anschließend werden die Phasen getrennt. Die Ethanolamin-Phase wird zweimal mit warmen Toluol (je 1 Liter)
 10 extrahiert. Die vereinigten Toluol-Phasen werden zweimal mit je 2 Liter 75-80°C warmen Wasser gewaschen. Die Toluol-Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend durch Destillation im Vakuum auf ein Volumen von ca. 430 ml reduziert. Anschließend wird bei 50-55°C 1 Liter tert.-Butylmethylether zugesetzt und danach auf 0-5°C abgekühlt. Das Produkt wird durch Filtration isoliert, mit
 15 tert.-Butylmethylether nachgewaschen und im Trockenschrank bei 60°C getrocknet.

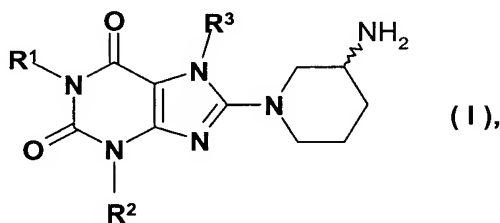
Ausbeute: 273 g (86 % d.Theorie)

Schmelzpunkt: 188 ± 3 °C

20 Analog zu den Beispielen 2 und 3 wird auch 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin hergestellt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



oder eines Enantiomers oder Salzes davon,

in der R¹ eine Phenylcarbonylmethyl-, Benzyl-, Naphthylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Chinolinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-, Chinoxalinylmethyl-, Naphthyridinylmethyl- oder Phenanthridinylmethyl-Gruppe bedeutet, in der jeweils der aromatische bzw. heteroaromatische Teil durch R_a mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

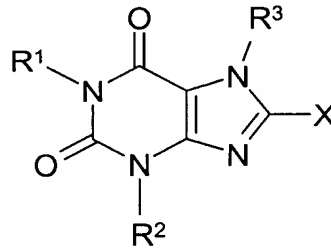
R_a ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyan-, Methyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, Phenyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Ethoxy-Gruppe darstellt, oder zwei Reste R_a, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- Gruppe darstellen können,

R² eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenyl-Gruppe und

R³ eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Butin-1-yl-, 2-Fluorbenzyl-, 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl-, 2-Iodbenzyl-, 2-Methylbenzyl-, 2-(Trifluormethyl)benzyl- oder 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten,

umfassend folgende Syntheseschritte:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



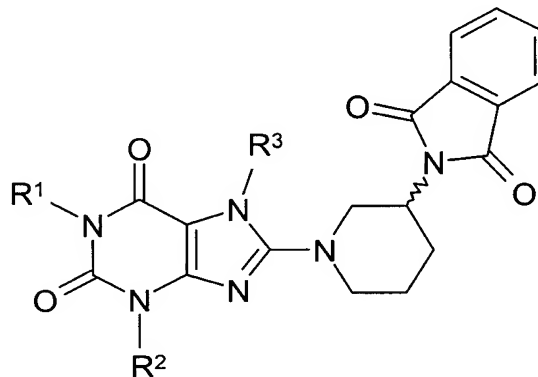
5

in der X eine Fluchtgruppe ausgewählt aus der Gruppe der Halogene oder der Sulfonsäureester bedeutet und

R¹ bis R³ wie oben erwähnt definiert sind, mit 3-(Phthalimido)piperidin oder einem Enantiomer davon,

10

b) Entschützung der so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel (II)



in der R¹ bis R³ wie oben erwähnt definiert sind und

15

c) gegebenenfalls Überführung in ein physiologisch verträgliches Salz.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei

20 X ein Chlor- oder Bromatom,

R¹ eine Phenylcarbonylmethyl-, Benzyl-, Naphthylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Chinolinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-, Chinoxalinylmethyl- oder Naphthyridinylmethyl-Gruppe bedeutet, in der jeweils der aromatische bzw. heteroaromatische Teil durch R_a mono- oder disubstituiert ist,
5 wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_a ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Cyan-, Methyl-, Ethyl-, Methoxy- oder Ethoxy-Gruppe darstellt,

10 R² eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenyl-Gruppe und

R³ eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Butin-1-yl-, 2-Fluorbenzyl-, 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl-, 2-Iodbenzyl-, 2-Methylbenzyl-, 2-(Trifluormethyl)benzyl- oder 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten.

15

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei

X ein Chlor- oder Bromatom,

20 R¹ eine Cyanbenzyl-, (Cyanpyridinyl)methyl-, Chinolinylmethyl-, (Methylchinolinyl)methyl-, Isochinolinylmethyl-, (Methylisochinolinyl)methyl-, Chinazolinylmethyl-, (Methylchinazolinyl)methyl-, Chinoxazinylmethyl-, (Methylchinoxalinyl)methyl-, (Dimethylchinoxalinyl)methyl- oder Naphthyridinylmethyl-Gruppe,

25 R² eine Methyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe und

R³ eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Butin-1-yl-, 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl- oder 2-Cyanbenzyl-Gruppe bedeuten.

30 4. Verfahren gemäß Anspruch 3, wobei

X ein Bromatom,

R¹ eine (4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl-, (3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl- oder (3-Cyan-pyridin-2-yl)methylgruppe,

R² eine Methylgruppe und
R³ eine 2-Butin-1-ylgruppe bedeuten.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei in Schritt a) (R)-3-(Phthalimido)piperidin als Reaktionspartner verwendet wird.

6. Verfahren zur Herstellung von (R)-3-(Phthalimido)piperidin umfassend folgende Syntheseschritte:

10 a) Umsetzung von rac-3-Amino-piperidin in geeigneten Lösungsmitteln mit Phthalsäureanhydrid und

 b) Abtrennung des (R)-3-(Phthalimido)piperidins aus einer Lösung des so erhaltenen racemischen 3-(Phthalimido)piperidins mittels Zugabe von D-
15 Weinsäure und Isolierung des ausgefallenen Tartrats.

7. Verfahren zur Herstellung von (S)-3-(Phthalimido)piperidin umfassend folgende Syntheseschritte:

20 a) Umsetzung von rac-3-Amino-piperidin in geeigneten Lösungsmitteln mit Phthalsäureanhydrid und

 b) Abtrennung des (S)-3-(Phthalimido)piperidins aus einer Lösung des so erhaltenen racemischen 3-(Phthalimido)piperidins mittels Zugabe von L-
25 Weinsäure und Isolierung des ausgefallenen Tartrats.

8. Verfahren zur Herstellung von (S)-3-(Phthalimido)piperidin umfassend folgende Syntheseschritte:

30 a) Umsetzung von rac-3-Amino-piperidin in geeigneten Lösungsmitteln mit Phthalsäureanhydrid,

b) Abtrennung des (R)-3-(Phthalimido)piperidins aus einer Lösung des so erhaltenen racemischen 3-(Phthalimido)piperidins mittels Zugabe von D-Weinsäure und Isolierung des ausgefallenen Tartrats und

5 c) Zugabe von L-Weinsäure zu der so erhaltenen Mutterlauge der ersten Salzfällung und Isolierung des ausgefällten (S)-3-(Phthalimido)piperidin-Tartrats.

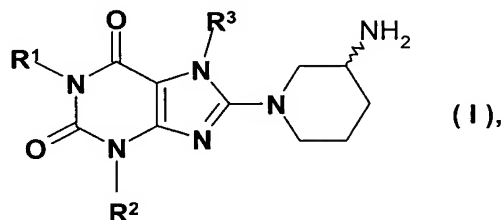
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei in Schritt b) Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird.

10

10. (R)-3-(Phthalimido)piperidin.

11. (S)-3-(Phthalimido)piperidin.

15 12. Verbindungen der allgemeinen Formel



oder eines Enantiomers davon, in dem R¹ bis R³ wie in den Ansprüchen 1 bis 4
20 definiert sind, erhältlich nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,
oder eines ihrer Salze.

13. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 12 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

25

14. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Prädiabetes oder Verminderung der Glukosetoleranz, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/055711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D473/04 A61K31/522		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; MARK, MICHAEL; ECK) 6 September 2002 (2002-09-06) Formel I, Beispiele page 105, line 6 - page 106, line 12; claims 1,8,13,15,16 page 92, lines 29,30 page 93, lines 4,5 page 186, lines 24-25 ----- -/--	12-14
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
22 March 2006	29/03/2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rudolf, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/055711

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 4 March 2004 (2004-03-04) Formel I, page 10, line 19 - page 28, line 18; claims 1,11,17,19,20 page 32, line 9 - page 33, line 13 page 36, line 6 - page 38, line 15 -----	12-14
X	WO 2004/041820 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 21 May 2004 (2004-05-21) Formel I, page 29, lines 14,15 page 30, lines 10-26 page 31, lines 19,20 page 38, line 5 - page 39, line 2; claims 1,8 -----	12-14
P,X	WO 2005/085246 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 15 September 2005 (2005-09-15) Formel I, Beispiele page 11, line 5 - page 12, line 31 page 42, line 28 - page 43, line 21; claims 1,5,6 page 52, lines 10-13 -----	12-14
A	US 4 005 208 A (BENDER ET AL) 25 January 1977 (1977-01-25) Beispiel 27 -----	10,11
E	JP 2006 045156 A (SUMITOMO) 16 February 2006 (2006-02-16) paragraphs [0075], [0140], [0142] -----	1-11

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/055711

[illegible]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/055711

[illegible]

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/055711

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
C07D473/04 A61K31/522

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; MARK, MICHAEL; ECK) 6. September 2002 (2002-09-06) Formel I, Beispiele Seite 105, Zeile 6 - Seite 106, Zeile 12; Ansprüche 1,8,13,15,16 Seite 92, Zeilen 29,30 Seite 93, Zeilen 4,5 Seite 186, Zeilen 24-25 ----- -/--	12-14

☒ X

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ X

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. März 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/03/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/055711

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 4. März 2004 (2004-03-04) Formel I, Seite 10, Zeile 19 - Seite 28, Zeile 18; Ansprüche 1,11,17,19,20 Seite 32, Zeile 9 - Seite 33, Zeile 13 Seite 36, Zeile 6 - Seite 38, Zeile 15 -----	12-14
X	WO 2004/041820 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 21. Mai 2004 (2004-05-21) Formel I, Seite 29, Zeilen 14,15 Seite 30, Zeilen 10-26 Seite 31, Zeilen 19,20 Seite 38, Zeile 5 - Seite 39, Zeile 2; Ansprüche 1,8 -----	12-14
P,X	WO 2005/085246 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 15. September 2005 (2005-09-15) Formel I, Beispiele Seite 11, Zeile 5 - Seite 12, Zeile 31 Seite 42, Zeile 28 - Seite 43, Zeile 21; Ansprüche 1,5,6 Seite 52, Zeilen 10-13 -----	12-14
A	US 4 005 208 A (BENDER ET AL) 25. Januar 1977 (1977-01-25) Beispiel 27 -----	10,11
E	JP 2006 045156 A (SUMITOMO) 16. Februar 2006 (2006-02-16) Absätze [0075], [0140], [0142] -----	1-11

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP2005/055711

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (April 2005)